Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler u. Prof. Dr. med. H. G. Lasch

Pharmakokinetische Untersuchungen mit hohen Dosen von Carbenicillin und Oxacillin beim Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Friederike H. Langebartels
aus Bad Nauheim

Gießen 1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
irektoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler u. Prof. Dr. med. H. G. Lasch

harmakokinetische Untersuchungen mit hohen Dosen von Carbenicillin und Oxacillin beim Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Friederike H. Langebartels
aus Bad Nauheim

Gießen 1972

Dekan	:	Professor Dr. rer. nat. Hj. Staudinger
Referent	:	Professor Dr. med. H. J. Dengler
Correferent	:	Professor Dr. H. H. Wellhöner

Inhaltsverzeichnis Seite

I Einleitung

Aus einer Vielzahl antibiotisch wirksamer Substanzen sind nur diejenigen therapeutisch anwendbar, die die Lebensfähigkeit der menschlichen Zelle im Organismus nicht oder nur gering--fügig beeinträchtigen und dennoch eine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung gegenüber krankheitserregenden Bakterien entfalten. - Die antibakterielle Aktivität ist eine in vitro meßbare Größe, wobei diejenige Konzentration, bei der gerade noch eine Hemmung stattfindet, als minimale Hemmkonzentration bezeichnet wird.

Für die antibiotische Therapie beim Menschen ergibt sich da--raus, daß Serum- und Gewebsspiegel erforderlich sind, die diese minimale Hemmkonzentration überschreiten. Die Höhe der Wirkstoffkonzentration in vivo steht in unmittelbarer Bezie--hung zur Dosierung und zu den pharmakokinetischen Eigenschaf--ten einer Substanz wie Resorption, Verteilung, Eiweißbindung und Elimination. Sie bestimmen weitgehend ihre Wirkung, Ver--träglichkeit und Toxicität.

Durch genaue Kenntnisse der pharmakokinetischen Parameter lassen sich Applikationsform, Höhe der Einzeldosis und Dosie--rungsintervall so wählen, daß eine ausreichende antibakterielle Konzentration am Ort des entzündlichen Geschehens erreicht wird und eine Kumulation des Antibioticums nicht zu toxischen Folgen führt. Nierenerkrankungen oder eine medikamentöse Beeinflußung der Elimination, wie sie zum Beispiel durch eine tubuläre Blocka--de mit Probenecid bei den Penicillinen erfolgt, können zu er--höhten Wirkstoffkonzentrationen im Organismus führen; daneben kann eine verminderte Bindung an die Serumproteine die Vertei--lung des Antibioticums im Organismus beeinflußen. -

Dank ihres großen Wirkungsspektrums, ihrer geringen Toxicität und guten Verträglichkeit werden die Penicilline immer noch bevorzugt in der antibiotischen Therapie angewandt. Da sie nur die Synthese der Bakterienzellwand beeinträchtigen, nicht aber schädigend auf die menschlichen Zellen wirken, kann ihre Dosis fast beliebig gesteigert werden, so daß sie auch gegen weniger empfindliche Keime noch erfolgreich angewandt werden können. -

Diese Tatsache hat dazu geführt, daß neuerdings Kurzinfusionen mit Dosen um 5 g empfohlen werden. Dadurch sollen maximale Serumspiegel mit entsprechend hohen Gewebsspiegeln erreicht werden.

Aus der Gruppe der Penicilline soll hier die Pharmakokinetik zweier Derivate unter einer Kurzinfusion von 5 g Substanz in 5 Minuten untersucht werden. Zur Anwendung kamen Oxacillin und Carbenicillin.

1. OXACILLIN war das erste halbsynthetische Penicillin, das gleichzeitig Säurestabilität und Resistenz gegen die Staphyllo--kokken-Penicillinase zeigte. Es ist in vivo zu 86-96% an Ei--weiß gebunden (Kunin, Sheldon). Die minimale Hemmkonzentration für Penicillin-G- resistente Staphyllokokken liegt auf Agar zwischen 0,09-2,5 mcg/ml, im Serum beträgt sie 4,25 ± 0,25 mcg/ml (Auhagen, Kunin).

Die maximale Serumkonzentration von Oxacillin wird etwa eine Stunde nach peroraler Gabe erreicht; sie liegt nach einer Dosis von 500 mg Oxacillin zwischen 4,16 - 7,35 mcg/ml und sinkt inner--halb von 4 Stunden unter die therapeutisch wirksame Grenze auf 1 mcg/ml ab (Gravenkemper, Sidell, Knott, Naumann). -

Im allgemeinen waren bei diesen Untersuchungen Dosis und Serum--spiegel einander proportional, so daß bei einer höheren Aus--gangskonzentration und unveränderter Halbwertzeit die Serum-spiegel später unter die kritische Grenze der minimalen Hemm-konzentration absanken. Gravenkemper bestimmte eine Stunde nach der Gabe von einem Gramm Oxacillin einen Serumspiegel von 10,6 mcg/ml, der vier Stunden nach der Applikation auf 2,0 mcg/ml abgefallen war.

Nach den Untersuchungen von Branch werden etwa 60 % der verabreichten Dosis Oxacillin im Magen-Darm-Trakt resor--biert. Da ein Teil des Oxacillins durch die Magensäure zerstört wird, ist die Resorptionsquote bei Nüchtern-applikation größer als bei Gabe unmittelbar nach einer Mahlzeit. Wurden 500 mg Oxacillin unmittelbar postprandial gegeben, betrug die Serumkonzentration nach den Unter--suchungen von Gravenkemper in der ersten Stunde statt 7,0 mcg/ml nur 1,1 mcg/ml. Klein, der ähnliche Untersuchun--gen vornahm, fand, daß bei Applikation vier Stunden nach einer Mahlzeit der Serumspiegel wieder jenem bei Nüchtern--applikation entsprach. Neben dem vermindertem Serumspiegel stellte er gleichzeitig auch eine geringere Oxacillinaus--scheidung im 12-Stunden-Sammelurin fest. Statt 21,1 % der verabreichten Oxacillindosis konnte er bei Applikation nach der Mahlzeit nur 14,0 % nachweisen. Offenbar ist die Resorp--tion nicht nur verzögert, sondern liegt insgesamt niedriger.

Wird Oxacillin i. m. injiziert, so lassen sich nach 30 Minuten doppelt so hohe Serumspiegel wie nach oraler Applikation erreichen. Knudsen bestimmte nach der Gabe von 500 mg Oxacillin i. m. eine Serumkonzentration von 15,4 mcg/ml, doch war bereits nach zwei Stunden die therapeutisch wirk-same Grenze unterschritten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Gravenkemper, Kirby und Sheldon.

Wie bei anderen Penicillinderivaten läßt sich durch eine tubuläre Blockade mit Probenecid auch beim Oxacillin die Ausscheidung verzögern. Während eine Stunde nach der Appli-kation von 500 mg Oxacillin kaum unterschiedliche Serumspie-gel feststellbar waren, zeigte sich nach zwei Stunden ein verminderter Abfall an; statt 5,61 ± 1,16 mcg/ml betrug die Serumkonzentration bei zusätzlicher Gabe von Probenecid noch 7,14 ± 1,09 mcg/ml. Die Urinausscheidung von Oxacillin verminderte sich in 12 Stunden von 42,4 ± 5,3 % auf 31,0 ± 14,0 % der applizierten Dosis.

Kunin unternahm den Versuch durch Zugabe von Sulfa-methoxy-pyridazine die Konzentration des an Eiweiß gebundenen Oxa-cillins zu senken. Diese Möglichkeit, den freien Anteil an Oxacillin im Serum zu erhöhen und damit die Verteilung des Antibioticums im Organismus zu verbessern, hat in der Praxis keine Anwendung gefunden.

Die schnellste Art hohe Serumkonzentrationen zu erreichen, ist die intravenöse Applikation. Rutenberg berichtete, daß fünf Minuten nach einer i. v. Injektion von 500 mg Oxacillin ein Serumspiegel von 52-63 mcg/ml festgestellt wurde, nach einer Stunde waren nur noch 3 mcg/ml nachzuweisen.

Durch eine Infusion läßt sich die Serumkonzentration länger im therapeutisch wirksamen Bereich halten. Rosenblatt bestimm--te am Ende einer dreistündigen Infusion von 750 mg Oxacillin einen Serumspiegel von 9,7 mcg/ml, fünf Stunden nach Infusions--beginn konnten nur noch 0,16 mcg/ml nachgewiesen werden.
Geisler ermittelte bei einer Tagesdosis von 18 g zwei Stunden nach Infusionsbeginn 300 mcg/ml Oxacillin im Serum, bei 10 g am Tag 180 mcg/ml.
Das zweite Penicillinderivat, dessen Pharmakokinetik untersucht wurde, ist das dem Ampicillin in seiner Wirkungsweise nahestehende Carbenicillin. Es wird gegen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa und verschiedene Proteusarten eingesetzt, die bisher nur mit dem bereits im therapeutisch wirksamen Bereich toxischem Gentamycin und Colistin behandelt werden konnten.
Die minimale Hemmkonzentration des Carbenicillins liegt für verschiedene Proteusstämme zwischen 2,5-5,0 mcg/ml, für Pseudo--monas aeruginosa sind Konzentrationen zwischen 50-100 mcg/ml zur Wachstumshemmung erforderlich. Eine bakterizide Wirkung setzt erst bei 2-4 fach höheren Serumspiegeln ein (Naumann, Knudsen). - Carbenicillin ist zu 50 % an die Serumeiweiße ge--bunden. Eine Erhöhung des Serumspiegels von 20 auf 100 mcg/ml beeinflußt die Proteinbindung nicht wesentlich. (Standiford, Acred, Knudsen, Rolinson).
Im Gegensatz zu dem bisher angewandten Carbenicillin ist kürz--lich von Bran ein Indanyl-Ester des Carbenicillins erprobt worden, der Säurebeständigkeit zeigt. Die Serumkonzentration dieses Carbenicillins, das im Serum hydrolysiert wird, erreicht

zwei Stunden nach der oralen Applikation von 1 g 10,4 ± 3,2 mcg/ml. Innerhalb von sechs Stunden sinkt der Serumspiegel unter 3 mcg/ml ab, die Carbenicillinausscheidung im gleichen Zeitraum beträgt 361 mg. -

Nach der intramuskulären Gabe von 1 g Carbenicillin ließen sich nach 30 Minuten die höchsten Serumspiegel von 15-25 mcg/ml messen, diese Konzentration fiel innerhalb von sechs Stunden nach der Applikation auf Werte von 3,0-6,5 mcg/ml ab. Verdoppel-te man die Dosis auf 2 g Carbenicillin, so ließen sich nach 30 Minuten Serumspiegel bis zu 36,8 mcg/ml bestimmen (Knudsen, Acred, Brumfit, Smith). Eine weitere Erhöhung der Einzeldosis ist bei dieser Applikationsform wegen Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle dem Patienten nicht zumutbar; doch lassen sich durch zusätzliche Gaben von Probenecid länger anhaltende antibakterielle Aktivitäten im Serum herstellen. Acred konnte nach 1 g Carbenicillin und zusätzlicher Gabe von Probenecid nach vier Stunden noch eine Serumkonzentration von 48,0 mcg/ml messen, während sie ohne tubuläre Blockade nur 22,2 mcg/ml betrug; sechs Stunden später war noch eine Konzentration von 19,4 mcg/ml nachzuweisen, ohne Probenecid ist zu diesem Zeit-punkt die therapeutisch wirksame Grenze bereits unterschritten.- Gleichzeitig verminderte sich die Carbenicillinausscheidung im 6-Stunden-Sammelurin von 84 % auf 48 %. -

Anders liegen die Verhältnisse bei intravenöser Injektion. Dank der guten Verträglichkeit kann die Carbenicillindosis fast beliebig gesteigert werden, bei der kurzen Halbwertzeit findet beim Nieren-gesunden Patienten praktisch keine Kumulation statt. Nach Gabe von 1 g Carbenicillin wurden nach 15-30 Minuten

Serumspiegel von 120-140 mcg/ml ermittelt, die innerhalb von vier Stunden auf 2,7-4,4 mcg/ml absanken (Knudsen, Standiford, Acred). Simon bestimmte bei gleicher Dosis nur 60 mcg/ml. Nach Gabe von 2 g Carbenicillin maß Hoffman eine maximale Serumkonzen--tration von 103 mcg/ml, Höffler 152,4 mcg/ml. Simon ermittelte nach 3 g 173 mcg/ml und nach 7 g 336 mcg/ml Carbenicillin im Serum. Bodey injizierte 5 g in 3 Minuten und maß nach 5 Minuten eine Serum-Carbenicillinkonzentration von über 300 mcg/ml. Während einer Infusion von täglich 12-30 g Carbenicillin unter zusätzlicher Gabe von Probenecid wurden von Robinson Serumspie--gel zwischen 168-400 mcg/ml gemessen. Kierfeld verzeichnete nach zwei Infusionen von je 16 g in sechs Stunden eine Stunde nach Beginn der zweiten Infusion Konzentrationen von 51-370 mcg/ml, in der dritten Stunde 115-440 mcg/ml und sechs Stunden später 290-755 mcg/ml. - Höffler verband die Infusion mit einer initialen Injektion, um rasch einen kontinuierlichen Serumspiegel zu erhalten. Nach einer Anfangsdosis von 2 g sind 33 mg/min erforderlich um eine Carbenicillinkonzentration von 160 mcg/ml aufrecht zu erhalten. (10 g 500 ml in 5 Stunden bei einer Tropfgeschwindigkeit von 1,7 ml/min). Ein Serumspiegel von 400 mcg/ml ließ sich mit einer initialen Dosis von 5,05 g und einer anschließenden Infusion von 85,2 mg/min über 23 Minuten erreichen. (21,3 ml/min). -

Da es sich bei den Staphyllokokken- und Pyocyaneusinfektionen häufig um schwere, septisch verlaufende Erkrankungen handelt, ist die intravenöse Therapie in Form der Kurzinfusion heute die Applikationsform der Wahl. Es bleibt zu untersuchen, ob bei den dadurch erreichbaren höheren Serumkonzentrationen eine Änderung der pharmakokinetischen Parameter erfolgt.

In der vorliegenden Untersuchung soll festgestellt werden, wie sich Serumspiegel, Halbwertzeit, Verteilungsvolumen und kumu- -lative Ausscheidung bei einer Kurzinfusion von Oxacillin und Carbenicillin (5 g in 5 Minuten) verhalten, und wielange therapeutisch ausreichende Serumspiegel aufrecht erhalten werden können.

II Material/Methodik

1. Versuchsanordnung.

Für die Untersuchung wurden 37 Patienten der medizinischen Poli- -klinik Gießen ausgewählt, die eine normale Nierenfunktion (Harnstoff 13-49 mg%, Kreatinin 0,6-1,2 mg%) und die im Verlauf der stationären Behandlung kein Antibioticum bekommen hatten. - Das Alter des untersuchten Personenkreises lag zwischen 17-76 Jahren, das durchschnittliche Körpergewicht der ersten Gruppe betrug 63,6 kg, in der zweiten Gruppe 74,7 kg.

Eine Patientin hatte eine chronische Glomerulonephritis, ihre endogene Kreatininclearance war mit 99,9 ml/min nicht einge- -schränkt, so daß noch eine suffiziente Nierenfunktion voraus- -gesetzt werden konnte.

Die Gruppe I der Untersuchung umfaßte 18 Personen (7 weibliche, 11 männliche), sie erhielten 5 g Oxacillin; den 19 Personen der Gruppe II (5 weibliche, 14 männliche) wurden 5 g Carbenicillin verabreicht.

Die Präparate, die die Firma Bayer zur Verfügung stellte, wurden in 25 ml aqua bidestillata gelöst und innerhalb von 5 Minuten in Form einer Kurzinfusion appliziert. Die Blutentnahmen erfolgten aus der Cubitalvene des anderen Armes, in die eine Braunüle gelegt

wurde. - Nach Entnahme des Leerwertes wurden die Testsubstanzen verabreicht und jeweils am Ende der Infusion sowie im Abstand von 10-20-30-45-60-120-240-360 Minuten eine Blutprobe von 10 ml entnommen. - Der Urin wurde vom Beginn der Infusion über einen Zeitraum von 8 Stunden in zwei-stündlichen Fraktionen gesammelt. Nach dem Zentrifugieren wurde das Serum tiefgefroren; die einzel--nen Urinportionen gemessen und eine Probe von 10 ml eingefroren. -

2. Serum- und Harnspiegeluntersuchungen.

Die Bestimmungen der beiden Substanzen im Serum und im Urin führte die Firma Bayer durch. Sie erfolgte mit Hilfe des Platten--diffusionstestes mit dem Teststamm ATCC 6633. -

Über eine doppelt geschliffene Glasplatte wurde eine 2 mm dicke Agarschicht gleichmäßig verteilt. In den festen Agar waren Löcher gestanzt, die mit 0,1 ml Serum oder Urin gefüllt wurden. Unter einer sterilen Glasplatte wurde die Agarplatte anschließend 16 Stun--den bei 37° bebrütet. Zu Beginn der Bestimmung wurde das Serum auf seine antibakterielle Eigenaktivität geprüft und eine Verdünnungs-reihe hergestellt. - Der Urin war mit einem Phosphatpuffer (pH 6) verdünnt. Die Durchmesser der Hemmhöfe wurden gemessen und in einem halblogerithmischen System gegen eine homologe Standardreihe unter Berücksichtigung der Verdünnung ausgewertet.

3. Rechnerische Auswertung.

Die Wertepaare Zeit/Konzentration wurden nebst anderen Kenndaten auf eine Lochkarte übertragen. Auf einem Plotter wurden die resul--tierenden Serumspiegelkurven gezeichnet (s. Abbildung). -

Durch nicht lineare Regression wurden der Koeffizient und der Exponent der Gleichung $c= c_0 x\ e^{-k_2 x\ t}$ berechnet. - Die Güte der Korrelation ist an den Korrelationskoeffizienten ersichtlich. +

+ Herrn Professor Dr. ing P. Koeppe, Berlin, danken wir für die Verarbeitung der Daten.

Das absolute Verteilungsvolumen ergab sich aus dem Quotienten Dosis/ initialer Serumspiegel, das relative Verteilungsvolumen aus absolutem Verteilungsvolumen/ Körpergewicht (Liter/kg). Die Halbwertzeit t 0,5 (Minuten) errechnete sich aus ln 2/ k_2.
An Hand der einzelnen Oxacillin- und Carbenicillinkonzentrationen wurde mit einem Computerprogramm (Programma 101) die Fläche unter der Serumspiegelkurve errechnet.
Aus der Summierung der einzelnen Urinfraktionen ergab sich die Kumulative Ausscheidung für die Zeit von 0-480 Minuten.
Zu den gefundenen Werten wurden Mittelwert ($\bar{x}$), Streuung (s) und Streuung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) berechnet.

III Ergebnisse

Aus Tabelle 1-3 sind die Einzelergebnisse der Untersuchungsreihe mit OXACILLIN ersichtlich, in Tabelle 4-6 sind die Werte für das CARBENICILLIN angegeben. Name des Patienten, Geschlecht (männlich m, weiblich w), Alter (Jahre) und das Körpergewicht (kg) sind vor den einzelnen Größen aufgeführt.
Tabelle 1 zeigt den Abfall der gemessenen Serumkonzentration von Oxacillin in mcg/ml im Verlauf der sechs-stündigen Beobachtungszeit bei 18 Versuchspersonen. Nach Beendigung der Infusion wurde ein durchschnittlicher Serumspiegel von 375 mcg/ml erreicht, nach 10 Minuten 273 mcg/ml, nach 20 Minuten 227 mcg/ml, nach 30 Minuten 195 mcg/ml, nach 45 Minuten 163 mcg/ml, nach 60 Minuten 137 mcg/ml, nach 120 Minuten 58 mcg/ml, nach 240 Minuten 13,8 mcg/ml und nach 360 Minuten waren noch 5,3 mcg/ml Oxacillin nachweisbar. -
Es fällt auf, daß der Serumspiegel innerhalb der ersten Stunde um ein Drittel des Ausgangswertes abfällt, in der 2.-6. Stunde ist ein verzögerter Abfall der Konzentration festzustellen.

Das Ergebnis der Regressionsanalyse ergibt sich aus Tabelle 2.
Der Initiale Serumspiegel wird in mcg/ml angegeben, die Eliminationskonstante k_2 in Minuten $^{-1}$ sowie die sich daraus ergebende Halbwertzeit in Minuten, das absolute Verteilungsvolumen V in Litern, das relative Verteilungsvolumen in Litern/kg Körpergewicht. – Zu den Einzelwerten sind jeweils der Korrelationskoeffizient angegeben.

Daneben wird die kumulative Ausscheidung von 0–360 Minuten (A_u^t in Gramm) und die Fläche unter der Serumspiegelkurve (mcg x min x ml^{-1}) für den gleichen Zeitraum aufgeführt.

Nach einer Dosis von 5 g Oxacillin und einem durchschnitt-lichem initialem Serumspiegel von 302,5 mcg/ml ergab sich ein Verteilungsvolumen von 16,9 Litern; bei einem mittleren Körpergewicht von 63,6 kg wurde daraus ein relatives Ver-teilungsvolumen von 0,2713 L/kg errechnet.

Aus der Eliminationskonstanten k_2= 0,01314 min^{-1} konnte eine durchschnittliche Halbwertzeit von 55,7 Minuten ermittelt werden. – Die kumulative Ausscheidung ergab in den ersten sechs Stunden 1,97 Gramm, die Dost' Fläche unter der Serumspiegelkurve betrug 23 095 mcg x min x ml^{-1}.

In Tabelle 3 sind die Werte für die kumulative Ausscheidung von Oxacillin, die während der acht-stündigen Sammelperiode gemessen wurden, aufgeführt. Daneben sind das Serumkreatinin (mg%) und die Urinmenge (ml) angegeben. Durchschnittlich betrug die Urinmenge innerhalb von acht Stunden 621 ml; 40 % der appli-zierten Oxacillinmenge, das sind etwa 2,0 g, wurden in diesem Zeitraum durch die Niere ausgeschieden. Davon waren in den

ersten beiden Stunden bereits 1,26 g (25,2 %) im Urin nachweisbar, in der 2.-4. Stunde 0,512 g (11,2 %), in der 4.-6. Stunde 0,116 g (2,2 %) und in der 6.-8. Stunde wurden 0,063 g (1,1 %) durch die Niere eliminiert.

In der Tabelle 4 sind die Serumspiegel (mcg/ml) von CARBENICILLIN bei den 19 Versuchspersonen aufgeführt.

Am Ende der Infusion wurde eine durchschnittliche Konzentration von 309 mcg/ml Carbenicillin im Serum erreicht. Sie fiel nach 10 Minuten auf 224 mcg/ml, nach 20 Minuten auf 157 mcg/ml, nach 30 Minuten auf 146 mcg/ml, nach 45 Minuten auf 123 mcg/ml, nach 60 Minuten auf 98 mcg/ml, nach 120 Minuten auf 49 mcg/ml, nach 240 Minuten auf 18,6 mcg/ml und nach 360 Minuten auf 6,9 mcg/ml ab. - Ähnlich wie beim Oxacillin erfolgt auch hier nach einer Stunde ein langsamerer Abfall des Serumspiegels.

Aus der Tabelle 5 ist das Ergebnis der Regressionsanalyse für Carbenicillin zu entnehmen. Nach einer Dosis von 5 g Carbenicillin betrug der durchschnittliche initiale Serumspiegel 218 mcg/ml; daraus ergibt sich ein Verteilungsvolumen von 24,8 Litern. Bei einem durchschnittlichem Körpergewicht von 74,7 kg konnte ein relatives Verteilungsvolumen von 0,228 L/kg errechnet werden. - Aus der Eliminationskonstante $k_2 = 0,01064 \text{ min}^{-1}$ ließ sich eine Halbwertzeit t 0,5 = 68,5 Minuten ermitteln. - Die kumulative Ausscheidung beträgt in den ersten sechs Stunden 2,8 g, die Fläche unter der Serumspiegelkurve ergibt für den gleichen Zeitraum einen Wert von 18 951 $\text{mcg} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$.

In Tabelle 6 ist die kumulative Ausscheidung von Carbenicillin zusammengestellt. - Die durchschnittliche Urinmenge betrug inner--halb von acht Stunden 682 ml, dabei wurden 2,9 g Carbenicillin ausgeschieden (57,9 %). In den ersten beiden Stunden wurden bereits

ein Drittel eliminiert (1,6 g = 32,6 %), in der 2.-4. Stunde 0,845 g (16,8 %), in der 4.-6. Stunde 0,324 g (6,4 %) und in der 6. -8. Stunde 0,107 g (2,1 %) ausgeschieden.

In Tabelle 7 werden der initiale Serumspiegel, das absolute und relative Verteilungsvolumen, die Halbwertzeit, sowie die kumulative Ausscheidung zwischen den Versuchspersonen im Alter von 17-50 Jahren und 50-76 Jahren miteinander verglichen. Dabei fiel eine verlängerte Halbwertzeit bei den Versuchspersonen über 50 Jahren auf; Tabelle 7 a zeigt, daß sie beim Oxacillin 46,5 Minuten für die jüngere Gruppe beträgt, 67,2 Minuten in der älteren Untersuchungsgruppe. Für das Carbenicillin ergibt sich in Tabelle 7 b eine Halbwertzeit von 64,3 Minuten bei den 19-50 Jährigen, 80,51 Minuten bei den 50-76 jährigen Patienten. Bei den älteren Versuchspersonen konnte außerdem noch ein geringerer initialer Serumspiegel und eine verminderte kumulative Ausscheidung gegenüber der verglichenen jüngeren Altersgruppe festgestellt werden. Während in der Untersuchungsreihe mit Oxacillin sich die Halbwertzeiten der beiden Altersgruppen signifikant ($p < 0,001$) unterscheiden, war beim Carbenicillin zwar keine Signifikanz ($p < 0,1$) der Wertepaare festzustellen, jedoch zeigten die älteren Versuchspersonen deutlich längere Halbwertzeiten.

In Tabelle 8 sind Halbwertzeit, initialer Serumspiegel und das Verteilungsvolumen bei unterschiedlichem Körpergewicht verglichen.

Die Verträglichkeit der beiden Penicillinpräparate war gut. Ein Patient zeigte nach der Carbenicillin-Infusion Juckreiz, der etwa 10 Minuten anhielt, ein anderer erbrach während der Infusion.

IV Diskussion

A allgemein

1. Ein Vergleich mit Untersuchungen anderer Autoren ist bei mikrobiologischen Bestimmungen, wie sie für Antibiotica üblich sind, nur bedingt möglich. Unsachgemäße Aufbewahrung bei nur gering erniedrigter Temperatur, Fehler bei der Abnahme sowie der Verdünnung und Ausmessung der Hemmhöfe auf der Agarplatte können bereits zu erheblichen Abweichungen führen.

2. Wie bisher in der Literatur erfolgten die Berechnungen unter Zugrundelegung eines offenen 1-Kompartment-Modells. In diesem ist das Verteilungsvolumen durch die Beziehung $V = \frac{D}{c_o}$ eindeutig definiert. - Bei den frühen Entnahmezeiten weichen teilweise die Meßpunkte nach oben von der durch $c = c_o \times e^{-k_2 \times t}$ charakteri- -sierten Kurve ab. Es ist fraglich, ob das 1-Kompartment-Modell wirklich adaequat ist.

3. Die Patientin mit der Glomerulonephritis zeigte keine von den übrigen Versuchspersonen abweichende Halbwertzeit, wie es nach den Untersuchungen von Höffler auch zu erwarten war. Er fand erst bei einer Kreatinin-Clearance von 15-20 ml/min eine Kumulation von Ampicillin im Serum.

Nebenwirkungen, wie Juckreiz und Erbrechen bei zwei Patienten, die Carbenicillin erhielten, könnten toxische Reaktionen sein; Schwere Komplikationen wie zerebrale Krämpfe dürften bei diesen Konzentrationen allerdings nicht erwartet werden. Robinson be- -richtete, daß die intrathekale Injektion von 40 mg Carbenicillin zu einer Tagesdosis von 24 g beschwerdefrei toleriert wurde. Verwirrtheitszustände, die nach Absetzen des Carbenicillins auf- -hörten, wurden nach einer Mitteilung von Dornhorst bei einem

älteren Patienten beobachtet, der einen Serumspiegel von 800 mcg/ml hatte (Robinson).
Bei der intravenösen Applikation der Antibiotica in der heute üblichen Form der Kurzinfusion kann die vorsichtigere Zufuhr die lokale Reizung der Venenwand vermindern; dennoch wird dem Organismus in kurzer Zeit eine hohe Konzentration zugeführt, bei der Serumspiegel entstehen, die höher sind als bei Dauer--infusionen. Im Unterschied zur Injektion treten die maximalen Serumspiegel bei einer Kurzinfusion mit einer Verzögerung ein, die sich nach der Injektionszeit richtet. Nach Simon wurde bei einer einstündigen Kurzinfusion mit Penicillin-G nach 30-45 Minuten der maximale Serumspiegel erreicht.
Höhere Konzentrationen, wie sie durch die Injektion oder Kurz--infusion erreicht werden, haben eine bessere bakterizide Wirkung, die lag-Phase der Bakterien wird verkürzt und das erneute Wachstum der nur bakteriostatisch beeinflußten Keime reduziert.

B spezielle Diskussion

1. Oxacillin

a) Serumspiegel von 375 mcg/ml, wie sie diese Untersuchungen ergaben, wurden bisher nur von Geisler mit Infusionen von 16 g täglich erreicht. Rutenburg ermittelte eine Konzentration von 53,63 mcg/ml fünf Minuten nach der i. v. Injektion von 500 mg Oxacillin. Da in der Mehrzahl der Untersuchungen der Anstieg der Serumkonzentration proportional der Dosiserhöhung ist, wie Smahel und Simon bei Penicillin-G feststellten sowie Knudsen, Naumann und Simon beim Carbenicillin, dürfte das Abweichen dieser Ergeb--nisse von den Werten Rutenburgs auf die unterschiedliche Versuchs--anordnung zurückzuführen sein. Der Vorteil der höheren Dosierung

liegt darin, daß die initiale Serumkonzentration höher ist und die minimale Hemmkonzentration erst nach 4-5 Stunden erreicht wird. Während Rutenburg bereits nach einer Stunde einen Abfall des Serumspiegels auf 3 mcg/ml feststellt, beträgt er bei einer Ausgangsdosis von 5 g zum gleichen Zeitpunkt noch 137 mcg/ml.

b) Halbwertzeit

Halbwertzeit und Eliminationskonstante sind weitgehend von der Dosis unabhängig (Hitzenberger, Simon). Nach der intravenösen Gabe von 1 g Oxacillin ermittelte Hitzenberger eine Halbwertzeit von 28,8 Minuten, die sich nach der doppelten Dosis nur geringfügig auf 34,8 Minuten verlängerte. (1 g: t 0,5 0,48 h, k_2= 1,43 h^{-1} 2 g: t 0,5= 0,58 h, k_2= 1,24 h^{-1}) Das Alter der Versuchspersonen war dabei nicht angegeben. -

Rosenblatt errechnete nach einer Infusion von 750 mg Oxacillin, das innerhalb von drei Stunden gegeben wurde, eine Halbwertzeit von 23 Minuten. Verglichen mit diesen Ergebnissen, ist die hier ermittelte Halbwertzeit von 55,1 Minuten sehr lang. Wie aus Tabelle 7 a hervorgeht, zeigt sich dabei eine Abhängigkeit vom Lebensalter. Patienten unter 50 Jahren hatten eine Halbwertzeit von 46,5 Minuten, während sie bei den älteren Versuchspersonen 67,23 Minuten beträgt. Dieses Verhalten wird auf eine Ausscheidungsverzögerung in höherem Lebensalter zurückgeführt, worauf auch die höheren Serumkreatininspiegel und die verminderte kumulative Ausscheidung hinweisen (zitiert nach Heilmeyer/Walter).

c) Verteilungsvolumen

Bei dem Begriff des Verteilungsvolumens besteht keine räumliche sondern lediglich eine gedankliche Zuordnung eines bestimmten Volumens zum Organismus, das durch den Quotienten Dosis/ c_0

definiert ist (sogenannte Proportionalitätskonstante). Die Ansichten über das Verhalten des Verteilungsvolumens bei unter-schiedlicher Dosierung gehen auseinander:

(1) Hitzenberger beobachtete bei Penicillindosen zwischen 1-30 Millionen Einheiten eine relative Abnahme des Verteilungsvolumens im Vergleich mit dem Anstieg der Serumkonzentrationen. In einer anderen Untersuchung stellte er, nachdem er die intravenöse Gabe von Oxacillin von 1 g auf 2 g erhöht hatte, eine Abnahme des Verteilungsvolumens von 23,7 Litern (0,29 L/kg) auf 8,8 Liter (0,13 L/kg) fest; gleichzeitig war auch die totale Clearance vermindert. - Er hält es für möglich, daß nicht nur passive Difus-sionsvorgänge für die Verteilung im Organismus verantwortlich sind, sondern auch ein aktiver Transport stattfindet. Dadurch könnte an der Niere ein sogenanntes tubuläres Maximum für die Penicilline entstehen, wie es nach Dost für alle Substanzen besteht, die tubulär sezerniert werden (Selbstdepression der Clearance). - Ob ein solches tubuläres Maximum für therapeutisch anzuwendende Penicillindosen zutrifft, ist ungewiß.

(2) Im Gegensatz zu Hitzenberger stellte Smahel bei einer Stei-gerung der i. v. Penicillin-G-Dosis von 85 000 auf 380 000 Ein-heiten eine signifikante Erhöhung des relativen Verteilungs-volumens fest; es stieg von 248 $\pm$ 49 ml/kg auf 524 $\pm$ 147 ml/kg an.

(3) Simon fand bei seinen Untersuchungen keine Beeinflussung des Verteilungsvolumens, der Halbwertzeit und der totalen Clearance durch unterschiedliche Penicillin-G-Dosen (1 Million und 5 Millionen Einheiten).

(4) Reubi konnte zeigen, daß der Quotient C_{Amp}/C_{In} und C_{Amp}/C_{PAH} bei Serumspiegeln zwischen 2-55 mcg/ul Ampicillin von der Serum-

-konzentration unabhängig bleibt. Daneben stellte er nach der Gabe von 1 g Ampicillin eine verminderte PAH-Clearance fest, was er auf einen verringerten renalen Plasmastrom zurückführt; dies wird durch einen vasokonstriktorischen Effekt des Ampicillins am vas efferens bewirkt.
Das bei den hier vorliegenden Untersuchungen ermittelte Vertei-lungsvolumen von 16,9 Litern nähert sich dem von Rosenblatt gefundenem Wert von 14,7 Litern.

d) renale Elimination

Nach der oralen Gabe von Oxacillin werden innerhalb von sechs Stunden 15,6 - 30 % der applizierten Dosis über die Nieren eliminiert (Kunin, Naumann, Klein, Branch). Die Resorptionsquote unterliegt erheblichen Schwankungen, so daß die Ausscheidung des Antibioticums bei Gabe unmittelbar im Anschluß an eine Mahlzeit von 24,1 auf 14,0 % absinkt (Klein).
Übereinstimmend mit Kunin, der bei der i. m. Applikation von 1 g Oxacillin 39,5 ± 9,9 % der Dosis nach 6 Stunden im Urin feststellte, konnte auch bei den hier vorliegenden Untersuchungen nach der i. v. Gabe von 5 g Oxacillin eine renale Elimination von 40 % der applizierten Dosis festgestellt werden. Klein maß nach 1 g i. m. 40,7 ± 12,9 % der applizierten Dosis im 12-Stunden Sammel-urin. Rosenblatt bestimmte die Oxacillinmenge in dem über 15 Stunden ausgeschiedenen Urin und erhielt in diesem Zeitraum 55,4 % der innerhalb von drei Stunden infundierten 750 mg Oxacillin.
Verglichen mit dem Carbenicillin, dem Methicillin und den anderen Isooxazolylderivaten ist die renale Elimination des Oxacillins geringer. Nach Branch werden 5-8 % über die Galle eliminiert, über das Verbleiben des Restes ist nichts genaues bekannt; es wird

vermutet, daß der Abbau in der Leber beim Oxacillin eine größere Bedeutung besitzt. Untersuchungen bei Nierenkranken, die regel--mäßig hämodialysiert wurden, zeigten, daß die Halbwertzeit von Oxacillin im Vergleich mit dem Cloxacillin und Dicloxacillin bei diesen Patienten nur geringfügig von der bei Normalpersonen abweicht. Während sie für das Oxacillin von 23,0 auf 31,2 Minuten ansteigt, ist sie beim Dicloxacillin von 42,6 auf 62,0 Minuten und beim Cloxacillin von 25,0 auf 48,6 Minuten verlängert.
Bulger, der ebenfalls Nierenkranke untersuchte, deren Oxacillin--ausscheidung über die Niere gleich null war, fand, daß während einer Hämodialyse trotz der hohen Proteinbindung Oxacillin schneller ausgeschieden wurde als Methicillin. Da beide Substanzen ihre Eliminationsgeschwindigkeit unter der Dialyse nicht ändern, scheint die extrarenale Elimination wichtiger zu sein als die Dialysierbarkeit der beiden Substanzen.
Vergleicht man die Halbwertzeit und die kumulative Ausscheidung von Oxacillin und Carbenicillin, so ergibt sich ein weiterer Hin--weis für die Bedeutung der extrarenalen Elimination beim Oxacillin. Während in 8 Stunden bei einer durchschnittlichen Urinmenge von 682 ml und einer Halbwertzeit von 68,5 Minuten, 2,76 g Carbenicillin über die Niere ausgeschieden werden, beträgt während des gleichen Zeitraumes die Oxacillinausscheidung nur 1,97 g. Die Halbwertzeit beträgt hier 55,7 Minuten, die durchschnittliche Urinmenge 621 ml. Dies bedeutet, daß trotz längerer Halbwertzeit im gleichen Zeitraum mehr Carbenicillin als Oxacillin in aktiver Form über die Niere ausgeschieden wird. Es muß dahingestellt bleiben, ob neben der renalen Elimination größere Mengen via Galle in den Darmtrakt aus--geschieden werden, oder ob ein Teil des Oxacillins im Urin in inaktiver Form vorliegt.

2. Carbenicillin

a) Serumspiegel

Aus den vorgelegten Untersuchungen über Serumspiegel nach i. v. Verabreichung von 5 g Carbenicillin geht hervor, daß zur Be--kämpfung einer Pseudomonasinfektion Tagesdosen zwischen 40-60 g Carbenicillin erforderlich sind. Bei einer Infektion mit Proteus--bakterien genügen 20-30 g am Tag, um therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen zu erreichen. - Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei einer Eiweißbindung von 50 % nur die Hälfte zur anti--bakteriellen Wirkung zur Verfügung steht.

Untersuchungen der Serumspiegelkinetik nach einer Injektion hö--höherer Carbenicillindosen liegen von Bodey und Simon vor. Bodey bestimmte nach 5 g Carbenicillin, das innerhalb von drei Minuten gegeben wurde, fünf Minuten nach der Applikation Serumspiegel über 300 mcg/ml; Simon erhielt nach 1 g, 3 g und 7 g Carbenicillin einen der Dosis proportionalen Anstieg der Serumkonzentration, sie ergab nach 1 g 60 mcg/ml (37-96 mcg/ml), nach 3 g 173 mcg/ml (155-192 mcg/ml) und nach 7 g 336 mcg/ml (191-665 mcg/ml).

Zu diesen Untersuchungen paßt der hier gefundene Wert von 218 $\pm$ 61 mcg/ml für den initialen Serumspiegel und 309 $\pm$ 91 mcg/ml für die Serumkonzentration fünf Minuten nach der Gabe von Carbenicillin.

b) Halbwertzeit

Die Halbwertzeit des Carbenicillins entspricht weitgehend der des Ampicillins. Simon ermittelte in Abhängigkeit von der applizierten Dosis unterschiedliche Halbwertzeiten; dies steht im Gegensatz zu einer späteren Untersuchung mit Penicillin-G, bei der die Halbwertzeit von der Dosis nicht beeinflußt wurde. - Simons Versuchspersonen waren im Alter zwischen 20-40 Jahren, sie zeigten nach

der Gabe von 1 g Carbenicillin eine Halbwertzeit von 60 Minuten, nach 3 g 70 Minuten und nach 7 g 90 Minuten. Bodey gibt bei seinen Versuchspersonen, die im Alter zwischen 21-74 Jahren waren, eine Halbwertzeit von 90 Minuten an. Hoffman berechnete sie nach 2 g Carbenicillin mit 60 Minuten, das Alter seiner Versuchspersonen lag zwischen 21-78 Jahren. Höffler ermittelte nach der gleichen Dosis (2 g) eine Halbwertzeit von 41,2 Minuten für jüngere Nieren- und Kreislauf-gesunde Patienten, während sie bei den älteren ge--sunden Personen bei 47,2 Minuten lag. Bei den hier durchgeführten Serumspiegelbestimmungen ergab sich eine Halbwertzeit von durch--schnittlich 68,5 Minuten, eine Zeit, die zu den von Hoffman und Simon gefundenen Werten paßt. Berücksichtigt man das Alter der einzelnen Versuchspersonen, so ergibt sich auch hier eine Abhängig--keit. Bei den Patienten unter 50 Jahren wurde eine Halbwertzeit von 64,3 ± 13,8 Minuten, bei den Patienten über 50 Jahren von 80,5 ± 22,5 Minuten ermittelt. Serumspiegel und Urinausscheidung waren bei diesem zuletzt genannten Personenkreis vermindert, während das relative Verteilungsvolumen zugenommen hatte (vgl. Ta--belle 7 b).

c) Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen von 24,83 Litern bei einem relativen Verteilungsvolumen von 0,34 L/kg liegt über dem anderer Untersuchungen. Es entspricht, wenn das durchschnittliche Körpergewicht 76,6 kg beträgt, etwa 30 % des Körpergewichts. Höffler erhielt nach 2 g Carbenicillin ein Verteilungsvolumen, das mit 18,54 % des Körper--gewichts etwa dem Extrazellulärraum entspricht. In Simons Untersuchungen stieg es mit der Dosiserhöhung von 24 % auf 27 % des Kör--pergewichts an, das relative Verteilungsvolumen ergab nach

einem Gramm 0,24 L/kg, nach 3 g 0,25 L/kg und nach 7 g 0,28 L/kg.-
Sollte sich dabei die Carbenicillinkonzentration gleichmäßig auf den Extrazellulärraum verteilen, so könnte ein Antibioticum, dessen Verteilungsvolumen größer ist als dieser Raum, auch intra--zellulär wirksam werden; dies wäre günstig für eine Therapie zu bewerten.

d) renale Elimination

Nach den Angaben von Bodey werden innerhalb von 6 Stunden 72 % der 5 g Carbenicillin ausgeschieden, nach 24 Stunden 80 %. Bei Simon nahm die Ausscheidung mit steigender Dosis ab, so daß eine Selbstdepression der Clearance im Sinne Dost' vorliegen könnte. Während die renale Elimination bei ihm nach 1 g 70-90 % betrug, sank sie bei 3 g und 7 g auf 40-50 % der Dosis ab; dabei war die Carbenicillinkonzentration im Urin in den ersten drei Stunden doppelt so hoch wie in den darauffolgenden drei Stunden.
Bei den hier vorliegenden Untersuchungen liegt die renale Elimina--tion im Bereich der von Simon gefundenen Ergebnissen; 58,2 % werden innerhalb von 8 Stunden ausgeschieden, davon erscheint bereits über die Hälfte, 32,6 % in den ersten beiden Stunden im Urin.
Die Niere ist damit auch für dieses Penicillinderivat das wichtigste Ausscheidungsorgan. Im Urin werden Konzentrationen ge--funden, die weit über den minimalen Hemmkonzentrationen liegen.
Bei Nierenkranken kommt es zu einer Kumulation von Carbenicillin im Serum, die Halbwertzeit steigt bei Patienten mit einer Oligurie (C_{Kr}= 5 ml/min) auf 15,7 ± 5,2 Stunden an, wie es Hoffman nach seinen Versuchen mit 2 g Carbenicillin feststellte.

Während einer Hämodialyse konnte er die Halbwertzeit bei diesen Patienten auf 6,7-5,5 Stunden senken. -
In den Untersuchungen von Eastwood wurde die Halbwertzeit während einer Dialyse von 13,1 Stunden auf 4,5 Stunden gesenkt. Ein kleiner Teil der applizierten Carbenicillinmenge muß auch über die Leber ausgeschieden oder metabolisiert werden. Patienten mit isolierter Lebererkrankung hatten nach Hoffman eine Halbwert--zeit von 1,9 ± 0,6 Stunden, eine gleichzeitige Leber- und Nieren--erkrankung führte bei ihm zu Halbwertzeiten von 32,2 ± 2,9 Stunden.

V Zusammenfassung

Nach einer Kurzinfusion von 5 g Oxacillin über 5 Minuten ergab sich ein Serumspiegel von 375 mcg/ml; innerhalb von 1 Stunde war er auf 137 mcg/ml, nach 6 Stunden auf 5,3 mcg/ml abgesunken. Diese Konzentration entspricht etwa der minimalen Hemmkonzentration von Penicillin-G resistenten Staphyllokokken im Serum. -
Die Halbwertzeit betrug 55,7 ± 14,8 Minuten, das Verteilungs--volumen entsprach mit 16,9 ± 2,6 Litern etwa dem Extrazellulär--raum. - Innerhalb von 8 Stunden werden 39,5 % Oxacillin im Urin ausgeschieden, bereits 25,2 % der applizierten Dosis sind in den ersten beiden Stunden nachweisbar. - Trotz kürzerer Halbwert--zeit wurde im gleichen Zeitraum weniger aktives Oxacillin ausgeschieden als Carbenicillin. Es muß dahingestellt bleiben, ob ein Teil des Oxacillins in inaktiver Form oder ob größere Men--gen mit der Galle in den Magen-Darm-Trakt gelangen.
Nach der Applikation von 5 g CARBENICILLIN in 5 Minuten ließ sich ein Serumspiegel von 309 mcg/ml bestimmen. Nach einer Stunde fiel er auf 98 mcg/ml und nach 6 Stunden auf 6,9 mcg/ml ab.

Bei der in weiten Bereichen schwankenden Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa bedeutet das, daß nach 2 Stunden für einen Großteil dieser Keime die minimale Hemmkonzentration bereits unterschritten ist, während für Proteusbakterien etwa 6 Stunden antibakteriell wirksame Serumkonzentrationen gemessen werden konnten.

Die Halbwertzeit betrug 68,5 ± 15,7 Minuten. Ebenso wie für Oxacillin konnte auch für Carbenicillin bei den Versuchspersonen über 50 Jahren eine längere Halbwertzeit gemessen als bei der jüngeren Altersgruppe. – Das Verteilungsvolumen des Carbenicillins betrug 24,8 Liter, das relative Verteilungsvolumen 0,338 L/kg.

Innerhalb von 8 Stunden wurden 57,6 % der Dosis im Urin ausgeschieden, bereits in den ersten beiden Stunden waren 32,6 % meßbar. –

Patient		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	5	10	20	30	45	60	120	240	360
				(Minuten nach Infusionsbeginn)								
Re. B.	w	17	59,8	390	290	230	195	170	130	44,4	5,65	2,6
He. K.-H.	m	19	57,5	315	285	220	175	140	105	25	2,3	1,95
Sta. E.	w	23	52,5	365	350	275	235	185	135	35,5	4,5	2,05
Ba. H.	w	29	65,7	290	280	245	180	135	105	22,5	1,65	1,2
Ha. H.	w	29	50,5	350	280	230	200	155	125	36	4	2,2
Pi. M.	m	31	60,8	440	330	280	240	200	175	66	8,4	2,85
Schrey. W.	w	34	78,0	295	260	230	220	195	165	69	8,2	2,7
Schn. J.	m	38	66,0	445	245	210	180	150	120	32	2,96	2,7
Ju. M.	w	44	44,0	560	275	220	190	145	105	22,5	5,05	3,15
Ti. K.	m	48	87,8	225	205	170	150	125	105	28	5,6	2,15
Zi. E.	m	57	54,0	360	240	200	175	140	140	84	25,5	5,9
Lu. A.	m	57	73,7	390	210	190	140	110	88	48	4,35	2,8
Oe. K.	m	61	75,6	475	255	225	205	170	170	120	46	19,5
Ha. K.	m	63	64,0	470	305	235	190	160	120	34	4,8	2,7
Ju. H.	m	64	54,8	265	260	220	190	180	180	98	27	8,8
Kr. G.	m	64	82,5	350	230	190	165	140	105	50	8,6	2,9
Hue. A.	w	68	49,3	485	350	290	265	240	215	135	52	17
Mai. J.	m	74	68,8	280	265	235	210	195	175	96	31	13
$\bar{x}$				375	273	227	195	163	137	58	13,8	5,34
s				90	42	31	31	32	35	35	16	5,5
$s_{\bar{x}}$				21	10	7	7	7	8	8	3,7	1,3

Tabelle 1: Serumspiegel (mcg/ml) nach einer Kurzinfusion von 5 gr Oxacillin in 5 Minuten.

Patient	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	c_o (mcg/ml)	V (L)	V (L/kg)	k_2 (min^{-1})	t 0,5 (min)	koeff.		(0-360)	Fläche
Re. B. w	17	59,8	313,571	15,945	0,2666	0,01449	47,836	0,988	0,01	2,0146	21 127
He. K.-H.m	19	57,5	369,789	13,521	0,2351	0,01584	43,759	0,970	0,01	1,9342	16 781
Sta. E. w	23	52,5	349,209	14,318	0,2727	0,01567	44,234	0,986	0,01	2,1656	21 383
Ba. H. w	29	65,7	281,020	17,792	0,2708	0,01729	40,089	0,975	0,01	2,4941	16 507
Ha. H. w	29	50,5	300,183	16,656	0,3298	0,01514	45,782	0,983	0,01	1,2279	19 515
Pi. M. m	31	60,8	386,572	12,934	0,2127	0,01436	48,269	0,994	0,01	1,4492	27 157
Schre.W. w	34	78,0	325,905	15,341	0,1966	0,01380	50,228	0,995	0,01	2,4150	24 944
Schn. J. m	38	66,0	284,200	17,593	0,2665	0,01502	46,148	0,966	0,01	2,8248	18 559
Ju. M. w	44	44,0	285,911	17,487	0,3974	0,01438	48,202	0,961	0,01	1,5334	18 450
Ti. K. m	48	87,8	217,352	23,004	0,2620	0,01375	50,410	0,990	0,01	3,2781	15 371
Zi. E. m	57	54,0	271,589	18,410	0,3409	0,01042	66,521	0,992	0,01	1,4690	26 111
Lu. A. m	57	73,7	239,082	20,913	0,2837	0,01375	50,410	0,975	0,01	1,5597	17 135
Oe. K. m	61	75,6	299,596	16,689	0,2207	0,00774	89,554	0,977	0,01	2,4393	35 515
Ha. K. m	63	64,0	311,867	16,032	0,2505	0,01477	46,929	0,978	0,01	1,4893	20 061
Ju. H. m	64	54,8	281,446	17,765	0,3241	0,00959	72,278	0,998	0,01	2,1605	29 888
Kr. G. m	64	82,5	259,963	19,233	0,2331	0,01311	52,871	0,993	0,01	1,5261	13 879
Hue. A. w	68	49,3	380,689	13,134	0,2664	0,00859	80,692	0,993	0,01	1,7417	42 335
Mai. J. m	74	68,8	287,010	17,420	0,2[illegible]1	0,00882	78,588	0,998	0,01	1,8047	30 990
$\bar{x}$		63,3	302,497	16,899	0,2713	0,01314	55,71			1,9737	23 095
s		12,24	46,308	2,611	0,0499	0,00298	14,83			0,5505	7 655
$s_{\bar{x}}$		2,88	10,915	0,615	0,0118	0,00063	3,49			0,1298	1 804

Tabelle 2: Initialer Serumspiegel (c_o), Verteilungsvolumen (V), relatives Verteilungs- -volumen, (V), Eliminationskonstante (k_2), Halbwertzeit (t 0,5), Dost Fläche von Oxacillin.

Patient		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Kreatinin (mg%)	Urinmenge (ml)	Kumulative Ausscheidung (gr) (0-120)	(0-240)	(0-360)	(0-480)
Re. B.	w	17	59,8	0,8	354	1,5540	1,9740	2,0146	2,0206
He.K.-H.	m	19	57,5	0,8	494	1,7392	1,9184	1,93415	1,9414
Sta. E.	w	23	52,5	0,6	602	1,8296	2,1200	2,1655	2,1712
Ba. H.	w	29	65,7	0,8	812	1,4030	2,4910	2,4941	2,4978
Ha. H.	w	29	50,5	0,9	1091	0,9527	1,2076	1,2279	1,2330
Pi. M.	m	31	60,8	0,9	710	0,5168	1,4188	1,4492	1,5764
Schr. W.	w	34	78,0	1,0	1530	1,9680	2,3805	2,4150	2,4395
Schn. J.	m	38	66,0	0,6	488	2,0880	2,8080	2,8248	2,8334
Ju. M.	w	44	44,0	0,9	370	1,3321	1,5281	1,5334	1,5440
Ti. K.	m	48	87,8	0,8	889	3,0075	3,2139	3,2781	3,2817
Zi. E.	m	57	54,0	0,8	452	0,6435	1,3475	1,4690	1,5427
Lu. A.	m	57	73,7	0,9	642	1,3000	1,5100	1,5597	1,5705
Oe. K.	m	61	75,6	0,9	504	1,0980	2,0772	2,4393	2,5033
Ha. K.	m	63	64,0	1,0	394	1,1550	1,4511	1,4893	1,4978
Ju. M.	m	64	54,8	0,8	486	1,2441	1,9253	2,1605	2,1922
Kr. G.	m	64	82,5	1,1	483	1,0192	1,4392	1,5261	1,5496
Hue. A.	w	68	49,3	0,7	426	0,7067	1,4267	1,7417	1,8401
Mai. J.	m	74	68,8	1,2	464	1,2710	1,6850	1,8047	1,8107
$\bar{x}$					621,7	1,3790	1,8840	1,9737	2,0025
s					299,6	0,5970	0,5530	0,5503	0,5415
$s_{\bar{x}}$					70,6	0,1400	0,1300	0,1297	0,1276

Tabelle 3: Kumulative Ausscheidung von Oxacillin während einer Sammelperiode von 480 Minuten nach einer Kurzinfusion von 5 gr in 5 Minuten.

		(Jahre)	(kg)	(Minuten nach Infusionsbeginn)								
Schn. R.	w	19	49,1	410	360	225	195	170	100	46,5	9,9	-
Er. J.	w	21	59,3	375	230	180	155	165	105	56	22	4,1
Ho. K.	m	26	86,9	280	190	115	110	92	72	33	10,5	4,6
Pa. W.	m	32	92,0	310	220	130	110	72,5	84	33	9	1,5
Roe. J.	w	33	55,0	355	240	180	145	120	100	66	23	8,1
Kr. A.	m	43	82,0	360	285	200	180	160	130	47	10,5	-
Be. K.	m	44	86,0	325	355	185	180	170	89	52	26	9
Ka. E.	m	45	76,7	190	160	120	110	82	72,5	29	17,5	-
Ha. A.	m	48	79,0	225	150	130	100	96	57	42	20,5	-
En. E.	m	49	74,0	430	280	160	160	140	115	55	14	3,75
Am. E.	m	50	76,5	230	185	145	135	98	92	57,5	26	13
St. K.	w	52	63,5	310	270	240	210	115	115	42	7,5	1,5
Schw. E.	w	52	78,4	-	215	160	170	145	110	54	20	10,5
Scho. E.	m	57	96,0	295	215	190	170	150	130	52	19	5,2
Kr. A.	m	59	67,4	230	160	110	87	76	81	13,5	12,5	8,7
Schae. H.	m	60	59,8	280	205	165	145	125	93	67	20,5	5,0
Da. Chr.	m	61	72,2	170	72	110	92	84	75	68	12,5	2,4
St. W.	m	71	78,8	530	270	210	185	170	155	74	47	25
Roe. Ph.	m	76	86,0	250	190	135	125	105	88	51	27	15,8
$\bar{x}$				309	224	157	146	123	98	49	18,6	6,9
s				91	70	44	32	35	24	15	9,2	6,4
$s_{\bar{x}}$				22	16	10	9	8	6	3	2,1	1,5

<u>Tabelle 4:</u> Serumspiegel von Carbenicillin nach einer Kurzinfusion von 5 gr. in 5 Minuten.

		(Jahre)	(kg)	(mcg/ml)	(L)	(L/kg)	(min^{-1})	(min)	koeff.		(0-360)	Fläche
Schn. R.	w	19	49,1	338,653	14,764	0,3006	0,01535	45,156	0,987	0,01	3,7305	20 517
Er. J.	w	21	59,3	257,175	19,442	0,3278	0,01130	61,340	0,987	0,01	2,9223	21 541
Ho. K.	m	26	86,9	167,453	29,859	0,3436	0,01077	64,359	0,976	0,01	3,0294	13 936
Pa. W.	m	32	92,0	198,236	25,222	0,2741	0,01358	51,041	0,986	0,01	2,7530	14 253
Roe. J.	w	33	55,0	226,967	22,029	0,4005	0,00954	72,657	0,981	0,01	2,8793	21 924
Kr. A.	m	43	82,0	307,518	16,259	0,1982	0,01444	48,002	0,993	0,01	3,3702	20 323
Be. K.	m	44	86,0	250,869	19,930	0,2317	0,00969	71,532	0,969	0,01	2,3920	22 345
Ka. E.	m	45	76,7	149,287	33,492	0,4366	0,01003	69,107	0,956	0,01	2,6805	12 334
Ha. A.	m	48	79,0	150,591	33,202	0,4202	0,00915	75,754	0,940	0,01	3,0810	13 388
En. E.	m	49	74,0	268,634	18,612	0,2515	0,01217	56,955	0,987	0,01	2,8524	21 103
Am. E.	m	50	76,5	170,673	29,295	0,3829	0,00756	91,686	0,981	0,01	3,2201	19 670
St. K.	w	52	63,5	293,911	17,011	0,2678	0,01498	46,271	0,997	0,01	3,0404	19 408
Schw. E.	w	52	78,4	198,574	25,179	0,3211	0,00873	79,398	0,988	0,01	2,6138	19 528
Scho. E.	m	57	96,0	245,230	20,230	0,2123	0,01085	63,884	0,995	0,01	2,9783	21 510
Kr. A.	m	59	67,4	126,711	39,459	0,5854	0,00885	78,322	0,899	0,01	2,6685	11 952
Schae. H.	m	60	59,8	217,768	22,960	0,3839	0,01035	66,791	0,992	0,01	2,9816	20 552
Da. Chr.	m	61	72,2	139,250	35,906	0,4972	0,01058	65,515	0,972	0,02	1,7148	15 477
Sta. W.	m	71	78,8	269,886	18,526	0,2351	0,00718	96,538	0,940	0,01	2,2835	31 070
Roe. Ph.	m	76	86,0	165,296	30,248	0,3517	0,00713	97,215	0,963	0,01	1,9630	19 241
$\bar{x}$			74,7	218,036	24,831	0,3380	0,01064	68,511			2,7650	18 951
s			12,8	61,989	7,284	0,1018	0,00281	15,708			6,2661	4 572
$s_{\bar{x}}$			2,9	14,221	1,671	0,0234	0,00063	3,604			1,4376	1 049

<u>Tabelle 5:</u> Initialer Serumspiegel (c_o), Verteilungsvolumen (V), relatives Verteilungs- -volumen (V), Eliminationskonstante (k_2), Halbwertzeit (t 0,5), Dost Fläche von Carbenicillin.

Patient		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Kreatinin (mg%)	Urinmenge (ml)	Kumulative Ausscheidung (g) (0–120)	(0–240)	(0–360)	(0–480)
Schn. R.	w	19	49,1	0,8	450	2,2680	3,6480	3,7305	3,8110
Er. I.	w	21	59,3	0,8	358	2,0210	2,6729	2,9223	2,9885
Ho. K.	m	26	86,9	0,9	915	2,4698	2,9388	3,0294	3,0628
Pa. W.	m	32	92,0	1,2	740	1,7500	2,5000	2,7530	2,8128
Roe. J.	w	33	55,0	1,1	560	1,1346	2,3601	2,8793	3,0473
Kr. A.	m	43	82,0	0,8	1145	2,5200	3,1490	3,3702	3,4161
Be. K.	m	44	86,0	0,9	530	1,1600	2,0700	2,3920	2,4892
Ka. E.	m	45	76,7	1,0	860	1,3965	2,3065	2,6805	2,7656
Ha. A.	m	48	79,0	0,9	810	1,8705	2,6310	3,0810	3,2160
En. E.	m	49	74,0	1,1	653	1,3692	2,5748	2,8524	2,9756
Am. E.	m	50	76,5	1,2	350	1,8111	2,7561	3,2201	3,4509
St. K.	w	52	63,5	0,7	517	1,9516	2,8052	3,0404	3,0836
Schw. E.	w	52	78,4	0,8	498	1,5194	2,2628	2,6138	2,6893
Scho. E.	m	57	96,0	1,0	1330	1,2925	2,4983	2,9783	3,1105
Kr. A.	m	59	67,5	0,8	580	1,3480	2,2660	2,2660	2,7400
Schae. H.	m	60	59,8	0,9	861	1,8400	2,7346	2,9816	3,0871
Da. Chr.	m	61	72,2	0,8	650	1,4280	1,5930	1,7148	1,7508
Sta. W.	m	71	78,8	1,2	640	1,1960	1,7570	2,2835	2,4275
Roe. Ph.	m	76	86,0	1,1	520	0,7425	1,5375	1,9630	2,2693
$\bar{x}$					682	1,6362	2,4769	2,7976	2,9049
s					256	0,4783	0,5185	0,4727	0,4642
$s_{\bar{x}}$					64	0,1097	0,1189	0,1084	0,1064

Tabelle 6: Kumulative Ausscheidung von Carbenicillin während einer Sammelperiode von 480 Minuten nach einer Kurzinfusion von 5 gr in 5 Minuten.

Tabelle 7 a) Oxacillin

Alter (Jahre)		c_0 (mcg/ml)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	A_u^t(gr) (0-360)
17-50	$\bar{x}$	311,371	16,459	0,270	46,495	2,133
	s	49,427	2,870	0,054	3,186	0,641
	$s_{\bar{x}}$	15,631	0,907	0,017	1,007	0,202
50-74	$\bar{x}$	291,416	17,449	0,272	67,230	1,774
	s	42,584	2,311	0,042	15,747	0,354
	$s_{\bar{x}}$	15,057	0,817	0,015	5,568	0,124
				$p < 0,9$	$p < 0,001$	$p < 0,2$

b) Carbenicillin

Alter (Jahre)		c_0 (mcg/ml)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	A_u^t(gr) (0-360)
19-50	$\bar{x}$	226,005	23,827	0,3242	64,326	2,992
	s	64,479	6,736	0,0802	13,770	0,361
	$s_{\bar{x}}$	19,444	2,031	0,0267	4,150	0,107
50-76	$\bar{x}$	207,078	18,526	0,3568	80,51	2,5304
	s	60,865	30,248	0,1296	22,56	0,4981
	$s_{\bar{x}}$	21,519	26,209	0,0648	11,28	0,1761
				$p < 0,5$	$p < 0,1$	$p < 0,05$

Vergleich von initialem Serumspiegel (mcg/ml), absoluten und relativem Verteilungsvolumen, Halbwertzeit (t 0,5 in Minuten) und kumulativer Ausscheidung im 6-Stunden-Sammelurin, bei Versuchspersonen über und unter 50 Jahren.

Tabelle 8 a) Oxacillin

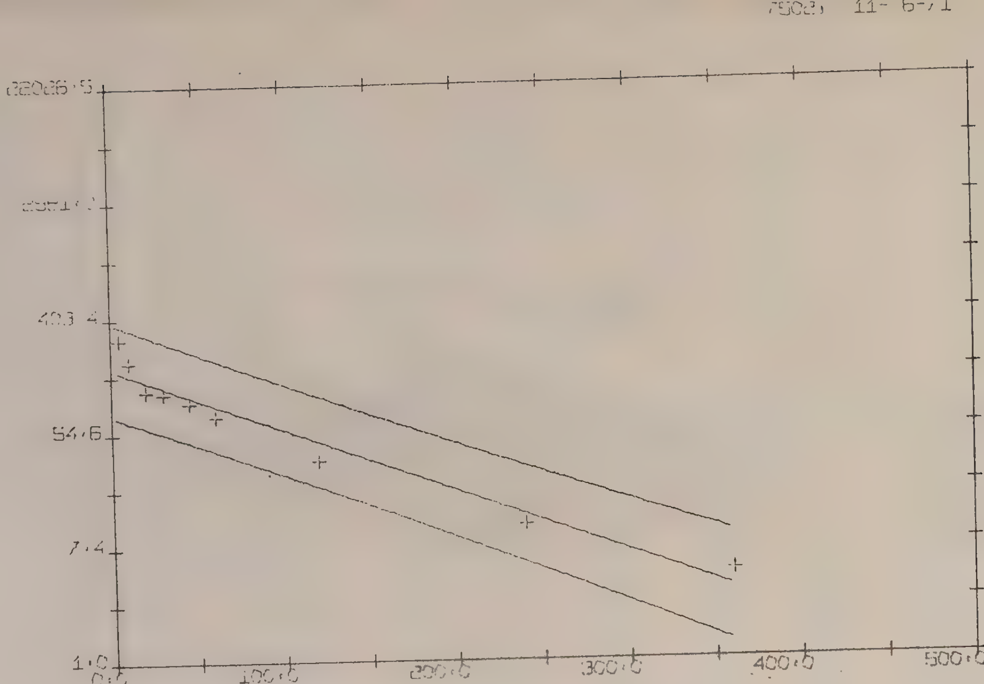
	Gewicht (kg)	Alter (Jahren)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	c (mcg/ml)
	44,0	44	17,487	0,3974	48,202	285,911
	49,3	68	13,134	0,2664	80,692	380,689
$\bar{x}$			15,310	0,3319	64,447	333,300
s			3,078	0,0921	22,973	67,018
$s_{\bar{x}}$			2,176	0,0651	16,245	47,396
	50,5	29	16,656	0,5329	45,782	300,183
	52,5	23	14,318	0,2727	44,234	349,209
	54,0	57	18,410	0,3409	66,521	271,589
	54,8	64	17,765	0,3241	72,278	281,446
	57,8	19	13,521	0,2351	43,759	369,789
	59,8	17	15,945	0,2666	47,836	313,571
$\bar{x}$			16,103	0,2948	53,402	314,297
s			1,911	0,0425	12,606	38,473
$s_{\bar{x}}$			0,780	0,0173	5,146	15,709
	60,8	31	12,934	0,2127	48,269	386,572
	64,0	63	16,032	0,2505	46,029	311,867
	65,7	29	17,792	0,2708	40,089	281,020
	66,0	38	17,593	0,2665	46,148	284,200
	68,8	74	17,420	0,2531	78,588	287,010
$\bar{x}$			16,354	0,2507	52,005	310,133
s			2,033	0,0229	15,188	44,442
$s_{\bar{x}}$			0,909	0,0102	6,792	19,875
	73,7	57	20,913	0,2837	50,410	239,082
	75,6	61	16,689	0,2207	89,554	299,596
	78,0	34	15,341	0,1966	50,228	325,905
	82,5	64	19,233	0,2331	52,871	259,963
	87,5	61	16,689	0,2207	89,554	217,352
$\bar{x}$			17,773	0,2309	66,523	268,379
s			2,250	0,0323	21,049	44,205
$s_{\bar{x}}$			1,006	0,0145	9,414	19,769

Vergleich von absolutem und relativen Verteilungsvolumen, Halbwertzeit, und initialem Serumspiegel bei unter--schiedlichem Körpergewicht.

Tabelle 8 b) Carbenicillin

Gewicht (kg)	Alter (Jahren)	V (L)	V (L/kg)	t 0,5 (min)	c_e (mcg/ml)
49,1	19	14,764	0,3006	45,156	338,653
55,0	33	22,029	0,4005	72,657	226,967
59,3	21	19,442	0,3278	61,340	257,175
59,8	60	22,960	0,3839	66,971	217,768
63,5	52	17,011	0,2678	46,271	293,911
67,4	59	39,459	0,5854	78,322	126,711
$\bar{x}$		22,610	0,3700	61,786	243,530
s		8,801	0,0012	13,689	72,605
$s_{\bar{x}}$		3,593	0,0278	5,586	29,646
72,2	71	35,906	0,4972	65,515	139,250
74,0	49	18,612	0,2515	56,955	268,634
76,5	50	29,295	0,3829	91,686	170,673
76,7	45	33,492	0,4366	69,107	149,287
78,4	52	25,179	0,3211	79,298	198,574
78,8	71	18,526	0,2351	96,538	269,886
79,0	48	33,202	0,4202	75,754	150,591
$\bar{x}$		27,752	0,3870	76,422	192,413
s		7,161	0,0174	14,132	55,138
$s_{\bar{x}}$		2,706	0,0065	5,342	21,138
82,0	43	16,259	0,1982	48,002	307,518
86,0	44	19,930	0,2317	71,532	250,869
86,0	76	30,248	0,3517	97,215	165,296
86,9	26	29,859	0,3436	64,359	167,453
$\bar{x}$		24,074	0,2800	70,277	222,784
s		7,067	0,1050	20,481	69,125
$s_{\bar{x}}$		3,533	0,0303	10,240	34,562
92,0	32	25,222	0,2741	51,041	198,236
96,0	57	20,389	0,2123	63,884	245,230
$\bar{x}$		22,800	0,240	57,460	221,733
s		3,417	0,193	9,081	33,229
$s_{\bar{x}}$		2,416	0,136	6,421	23,500

Vergleich von absolutem und relativen Verteilungsvolumen, Halbwertzeit, und initialem Serumspiegel bei unter--schiedlichem Körpergewicht.



YYYY = 167.453*EXP(-0.01077*XXXX)
R = -0.976, P < .001
N = 9 WERTEPAARE

Computerausdruck einer charakteristischen Kurve der Serumspiegel von Carbenicillin nach einer Kurzinfusion von 5 g.

VII Literaturverzeichnis

Acred, P., Brown D.M., Knudsen E.T., Rolinson G.N., Sutherland R. — New Semisynthetic Penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. Nature, 215,25-30 (1967)

Auhagen, E., Gloxhuber Ch., Hecht G., Knott Th., Otten H., Rauenbusch E.,Schmidt I., Scholtan W., Walter A.M. — Oxacillin-Stapenor, ein penicillinasefestes Oralpenicillin. Arzneimittelforschung 12, 781-791 (1962)

Bodey G.P., Rodriguez V., Stewart D., — Clinical Pharmakological Studies of Carbenicillin. The American Journal of the Medical Sciences 257, 185-190 (1969)

Bran I. L., Karl D.M., Kaye D., — Human Pharmacology and Clinical Evaluation of an Oral Carbeni--cillin Preparation. Clinical Pharmacology and Therapeutics 12, 525-530, (1971)

Branch A., Rodger K.C., Tonning H.O., Lee R.W., Power E.E., — Laboratory and Clinical Experien--ces with a New Oral Synthetic Penicillin 5-Methyl-3-Phenyl-4-Isoxazolyl-Penicillin. Canadian Medical Association Journal 86, 97-101 (1962)

Brumfitt W., Percival A., Leigh D.A., — Clinical and Laboratory Studies with Carbenicillin. A new penicillin active against Pseudomonas pyocyanea. Lancet, 1, 1289-1293 (1967)

Bulger R. I. Lindholm D.D., Murray I.S., Kirby W.M.M., — Effect of Uremia on Methicillin and Oxacillin Blood Levels. JAMA 187, 319-322 (1964)

Dost F.H. — Grundlagen der Pharmakokinetik Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

Eastwood I. B., Obst D., Curtis I. R.
Carbenicillin Administration in Patients with Severe Renal Failure. British Medical Journal I. 5590, 486-487 (1968)

Geisler W., Herrmann, H., Bohm R., Briedigkeit H.,
Empfehlungen für die Antibiotica--behandlung der bakteriellen Endocarditis. Das deutsche Gesundheitswesen 52 2449-2453 (1969)

Gravenkemper C.F., Sweedler D.R., Brodie I.L., Sidell S., Kirby W.M.M.
Cloxacillin: Comparison of Oral and parenteral Forms With Oxacillin And Methicillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 231-236 (1964) New York

Walter/Heilmeyer
Antibiotica Fibel, 3. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)

Hitzenberger G., Spitzy K.H.,
Pharmakokinetik von Penicillin G bei konventioneller und extrem hoher Dosierung. Arzneimittelforschung 14, 19-23 (1963)

Hitzenberger G., Zinner G.,
Therapie mit hohen Dosen Penicillin G bei urologischen Erkrankungen. Wiener klinische Wochenschrift 76, 914-919 (1964)

Hitzenberger G.,
Zur Veränderung der Pharmakokinetik von Chemotherapeutica durch kom--binierte Anwendung. Internationale Zeitschrift für klinische Pharmakologie und Thera--pie und Toxicologie 2, 105-112 (1970)

Höffler D., Stegemann I., Scheler F., Ampicillin-Spiegel im Serum und Harn bei eingeschränkter Nieren-funktion. Deutsche medizinische Wochen-schrift 91, 206-210 (1966)

Höffler D., Koeppe P., Schaefer K., Opitz A., Die Dosierung intravenös appli-zierten Dicloxacillins bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Arzneimittelforschung 19, 1508-1513 (1969)

Höffler D., Koeppe P., Hoppe H., Carbenicillin-Dosierung bei nor-maler und eingeschränkter Nie-renfunktion. Arzneimittelforschung 19,8, 1222-1237 (1969)

Hoffman Th. A., Cestero R., Ward E., Bullock Pharmakodynamics of Carbenicil-lin in Hepatic and Renal Failure Annals of Internal Medicine 73, 173-178 (1970)

Kierfeld G., Kierfeld E., Die hochdosierte Carbenicillin-Behandlung urologischer Infek-tionen. Medizinische Welt 21/42, 1820-1824 (1970)

Kirby W.M.M., Rosenfeld L.S., Brodie J. Oxacillin: Laboratory and Clini-cal Evaluation. JAMA 181/9, 739-744 (1962)

Klein I. O., Sabath L.D., Finland M., Laboratory Studies on Oxacillin. American Journal of the Medical Sciences 245, 399-412 (1963)

Klein, I. O., Sabath L. D., Steinhauer B.W., Finland M., Oxacillin: Treatment of Severe Staphyllokoccal Infections. The new England Journal of Medicine 269/5 1215-1228 (1962)

Knott R., Lange A., Volkening R.,	Dicloxacillin, ein penicillinase-festes Oralpenicillin. Arzneimittelforschung 15,331-340 (1965)
Knudsen E. T., Brown D. M., Rolinson G. N.,	A New Orally Effective Penicillinase--stable Penicillin BRL 1621. Lancet 2 640, 632-634 (1962)
Knudsen E. T., Rolinson G.N., Sutherland R.,	Carbenicillin: A New Semisynthetic Penicillin Active against Pseudo--monase pyocyanea. British Medical Journal 8,75-58 (1967)
Kunin C.M.,	Therapeutic Implikations of Serum Protein Bindung of New Semisynthetic Penicillins. Antimicrobial Agents of Chemothera--py. New York (1966) 1025-1034
Naumann, P.,	5-Methyl-3-Phenyl-4-Isooxazolyl-Penicillin. Arzneimittelforschung 12/7 645-652 (1962)
Naumann P.,	Mikrobiologische Bewertungsmethoden in Labor und Klinik. Die Therapiewoche 20,15-22 (1965)
Naumann, P., Hubmann, R.,	Zur antibakteriellen Therapie urolo--gischer Infektionen. Der Urologe 7/1, 16-23 (1968)
Naumann, P., Kempf I.,	Carbenicillin, experimentelle Studien zur antibakteriellen Aktivität und klinischen Pharmakologie. Arzneimittelforschung 8/19 1222-1233 (1969)
Reubi F., Vorburger C.,	Blutspiegel, Ausscheidung, Dosierung von Ampicillin bei Nierenkranken. Klinische Wochenschrift. 48/1, 43-50 (1970)

Robinson O.P.W. — Human Pharmakology of Carbenicillin, a semisynthetic Penicillin active against Pseudomonas aeruginosa. Antibicrobial Agents and Chemothera--py, New York (1967) 614-618

Rosenblatt I. E., Kind A. C., Brodie J.L., Kirby W.M.M., — Mechanismus responsible for the blood level Differences of Isooxazolyl-Penicillins. Archives of Internal Medicine 121, 345-348 (1967)

Rutenburg N.M., Greenberg H.L., — Oxacillin Evaluation of Oral and parenteral Administration. JAMA 187, 281-286 (1964)

Sidell S., Burdick R.E., Bordie I., Bulger R.J., Kirby W.M.M. — New Antistaphylococcal Antibiotics. Archives of Internal Medicine 112, 21-28 (1963)

Simon C., Hamacher A., Malerczyk V., Rohwedder H. I., — Zur Blutspiegelkinetik von Carbeni--cillin Arzneimittelforschung 21/1 78-85 (1971).

Simon C., Vock B., Malerczyk V. — Blutspiegelkinetik bei hochdosierter Penicillin-G-Therapie. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 35, 1393-1398,(1971)

Smahel O., Schueck O., Dvaracek K., — Distribution Volume, Plasma and Renal Clearance of Penicillin-G. Review of Czechoslovak medicine Praha, 12, 73 (1966)

Smith C.B., Finland M., — Carbenicillin: Activity In Vitro and Absorption and Excretion in Normal Young Men. Applied Microbiology 16/11 1753-1760 (1968)

Standiford H.C., Kind A.C., Kirby W.M.M. — Laboratory and Clinical Studies of Carbenicillin against Gram-negative Bacilli. Proceedings Antimicrobial Agents and Chemotherapy New York, 1968, 286-291.

Herrn Professor Dr. med. H. J. Dengler möchte ich herzlichst für die Überlassung des Themas danken. Ihm und Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Wirth sage ich meinen Dank für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 23. 3. 1945 wurde ich, Friederike H. Langebartels, als Tochter des Arztes Dr. Gustav Langebartels und seiner Ehefrau Auguste, geb. Günther, in Bad Nauheim geboren.

Meine Schulausbildung erhielt ich in Bad Nauheim. Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule war ich bis zum Abitur 1964 im neusprachlichem Zweig des Gymnasiums St. Lioba.
Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Justus Liebig Universität Gießen, wo ich 1965 das Vorphysikum, 1966 die Ärztliche Vorprüfung und im Januar 1970 das medizinische Staatsexamen ablegte.
Im März 1970 trat ich meine erste Stelle als Medizinal-assistentin an der Medizinischen Poliklinik Gießen an.
Danach war ich in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Regensburg und an der Landesfrauenklinik Wuppertal beschäftigt. -
Im Mai 1971 erhielt ich die Approbation als Ärztin. -
Seit Juli 1971 arbeite ich in der internen Abteilung des Johannes-Hospitals Dortmund.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 129 Ruf (0641) 75712